



Inhoud juni 2022 volume 21 nummer 5

Duiding

- Bescherming door het vaccin of ‘natuurlijke’ immuniteit tegen covid-19: gelijkwaardig?
Maxime Mouillet 92
- Verband tussen persoonlijke en sociale beschermingsmaatregelen - handen wassen, masker dragen en fysieke afstand bewaren - en een daling van de incidentie van covid-19
Jean-Paul Sculier 96
- Een oefenprogramma na niet-reconstructieve borstkankerchirurgie bij patiëntes met risico van een postoperatieve complicatie?
Louise Joly 100
- Moet men rekening houden met de leeftijd bij de definitie van chronische nierinsufficiëntie?
André Crismer 104
- Gewild gewichtsverlies behouden met een oefenprogramma, liraglutide of een combinatie van beide?
Michel Vanhaeverbeek 108

Bescherming door het vaccin of ‘natuurlijke’ immuniteit tegen covid-19: gelijkwaardig?

Referentie

Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021;13:e19102. DOI: 10.7759/cureus.19102

Duiding

Maxime Mouillet, médecin généraliste, ULiège
Geen belangenconflict met het onderwerp

Klinische vraag

Is de bescherming geboden door de immuniteit na infectie gelijkwaardig aan de bescherming door vaccinatie in de algemene bevolking op het vlak van incidentie van herinfectie?

Achtergrond

Vaccinatie wordt momenteel beschouwd als de meest doeltreffende manier om covid-19 te voorkomen (werkzaamheid 66-95%) (1). Ongewenste effecten (behalve kortdurende plaatselijke en systemische reacties) treden op in zeer zeldzame gevallen (2). Gezien deze geruststellende gegevens wordt vaccinatie aanbevolen (tenzij contra-indicatie) voor alle personen >15 jaar en is vaccinatie mogelijk voor kinderen >5 jaar (2-4). Desondanks moeten we de voordelen en risico's van toepassing blijven afwegen, zoals het hoort bij elke gezondheidsinterventie. De vraag rijst dan ook voor welke subpopulaties deze balans misschien minder interessant is en meer bepaald voor de subpopulatie van mensen die reeds covid hebben gehad en genezen zijn. Daarom wil deze studie de bescherming door de immuniteit verkregen na infectie vergelijken met de bescherming verkregen door vaccinatie (5).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyse aan de hand van een random-effectsmodel met de Mantel-Haenszel-methode.

Geraadpleegde bronnen

- de PubMed-databank werd doorzocht, alsook de niet-gepubliceerde literatuur op medRxiv; briefings en openbare mededelingen van de FDA en de CDC werden eveneens geïnccludeerd; inclusie van artikels van 01/12/2020 tot 31/08/2021
- alleen Engelstalige publicaties.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: studies met klinische uitkomstmaten, die niet-gevaccineerde personen, hersteld van covid, rechtstreeks vergeleken met andere personen (al dan niet gevaccineerd); de selectie van de studiepopulatie gebeurde zonder beperking qua leeftijd, geslacht, geografische regio, type vaccin of diagnostische methode
- exclusiecriteria: studies met minder dan 500 van covid herstelde of seropositieve deelnemers bij aanvang van de studie, evenals deelnemers zonder absolute incidentiecijfers; case studies, systematische reviews van scoping reviews, opiniestukken, praktijkrichtlijnen, commentaren op artikels, editoria's, dierenstudies, in-vitrostudies, en studies die niet elektronisch toegankelijk waren, werden geëxcludeerd
- na beoordeling selecteerden de auteurs 9 studies, waaronder 3 gerandomiseerde gecontroleerde studies, 4 retrospectieve observationele cohorten, een prospectief observationeel cohort en een casecontrolestudie; de auteurs beoordeelden de kwaliteit van

deze studies met de Newcastle-Ottawa Scale (NOS); de gerandomiseerde gecontroleerde studies en de retrospectieve cohorten werden opgenomen in de meta-analyse

- op basis van de primaire gegevens uit de studies werden 4 groepen gemaakt:
 - nooit eerder geïnfecteerd ('never previously infected' of NPI)
 - vroeger reeds geïnfecteerd ('previously infected' of PI)
 - niet gevaccineerd ('unvaccinated' of UV)
 - gevaccineerd ('vaccinated' of V)
- de incidentiecijfers voor elke groep werden geregistreerd; de analyse werd uitgevoerd voor de RCT's enerzijds, voor de observationele studies anderzijds en voor het totaal.

Uitkomstmeting

- uitkomstmaten :
 - incidentie van covid in de NPI/V versus de PI/UV-groepen (vergelijking van de bescherming geboden door de natuurlijke immuniteit met die geboden door vaccinatie)
 - incidentie van covid in de PI/UV- versus de PI/V-groepen (vergelijking van de bescherming geboden door het vaccin in de populatie die reeds eerder geïnfecteerd werd).

Resultaten

De resultaten zijn als volgt:

- incidentieratio van (NPI/V)/(PI/UV):
 - totale RR 1,86 met 95% BI van 0,77 tot 4,51; $p=0,17$
 - RR van RCT's 0,59 met 95% BI van 0,04 tot 8,28; $p=0,69$
 - RR van observationele studies 3,71 met 95% BI van 1,75 tot 7,86; $p=0,0006$
 - geen enkele studie kwam tot de conclusie dat vaccinatie superieur is aan bescherming na een infectie en de observationele studies toonden zelfs een voordeel van bescherming na een infectie
- incidentieratio (PI/UV)/(PI/V) :
 - totale RR 1,82 met 95% BI van 1,21 tot 2,73; $p=0,004$ in het voordeel van vaccinatie
 - RR van RCT's 1,45 met 95% BI van 0,43 tot 4,85; $p=0,55$
 - RR van observationele studies 1,94 met 95% BI 1,17 tot 3,21; $p=0,01$
 - er is een statistisch significante bescherming van vaccinatie bij personen die van covid genezen zijn, maar dit effect is bescheiden in absoluut risico, namelijk 0,004 persoonsjaren (met 95% BI 0,001 tot 0,007; $p = 0,02$).

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat personen die genezen zijn van covid een duidelijk andere risicobatenverhouding vertonen dan patiënten die niet eerder covid hebben gehad. Ze zijn van mening dat hun studie aantoont dat de bescherming geboden door de verworven immuniteit na infectie ten minste gelijkwaardig is aan de bescherming geboden door vaccinatie bij een individu die niet eerder covid gehad heeft. Zij besluiten bovendien dat er een bescheiden relatief voordeel is van vaccinatie bij mensen die genezen zijn van covid, maar dat dit voordeel marginaal is in absolute cijfers.

Bespreking

Bespreking van de methodologie

De auteurs volgden de PRISMA-richtlijnen (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) om hun onderzoek te verrichten. De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies werd beoordeeld met behulp van de Newcastle-Ottawa Scale (NOS). Deze score is alleen bedoeld voor niet-gerandomiseerde studies. De gegeven kwaliteitsscores van gerandomiseerde studies lijken hier dan ook moeilijk interpreteerbaar. De niet-gerandomiseerde studies daarentegen zijn over het algemeen van goede kwaliteit (score van 7-8/9), met uitzondering van de

casecontrolestudie (score van 4/9). Elke studie wordt ook afzonderlijk weergegeven om een interne validatie van de globale gepoolde resultaten transparanter te maken. De exclusie van twee studies uit de kwantitatieve analyse is gerechtvaardigd wegens het gebrek aan relevante gegevens. Er zijn geen belangenconflicten gemeld.

De auteurs hebben slechts in één databank met gepubliceerde literatuur gezocht en hebben bij hun zoekactie geen MeSH-termen gebruikt. Dat kan geleid hebben tot een selectiebias. Hoe de beoordeling van de artikels gebeurde, wordt niet geëxpliciteerd (één of meerdere auteurs?). De inclusiecriteria zijn niet erg duidelijk. De keuze van het type model dat is gebruikt (random-effects) wordt niet duidelijk toegelicht. De Mantel-Haenszel-methode kan gebruikt worden in een fixed- of een random-effectsmodel. Gezien de heterogeniteit tussen de verschillende studies, lijkt de keuze van een random-effectsmodel hier echter obligatoir. De heterogeniteit tussen de studies is inderdaad zeer groot, of het nu gaat om de klinische heterogeniteit met betrekking tot de onderzoekspopulatie (zorgverleners versus algemene bevolking), de vaccinatie (merk, aantal doses, vrije interval tussen de doses), de in- en exclusiecriteria, het tijdstip in de fasen van de pandemie en de betrokken varianten, dan wel om de statistische heterogeniteit met een systematisch verschil in uitkomst tussen gerandomiseerde gecontroleerde studies en observationele studies en met betrouwbaarheidsintervallen rond het waargenomen effect (vooral voor de vergelijking 'natuurlijke' immuniteit versus vaccinatie) in de verschillende studies van hetzelfde type die elkaar op de forest-plot onvoldoende overlappen. Helaas wordt er geen enkele I^2 -test van Higgins gegeven.

Beoordeling van de studieresultaten

Het NNT voor vaccinatie bij genezen covidpatiënten bedroeg 218 versus 6,5 in de groep patiënten die niet eerder covid gehad hebben. Dat komt neer op een 33,5-voudig kleiner voordeel in de populatie met genezen covidpatiënten. Helaas is dit resultaat moeilijk te interpreteren vanwege de aanzienlijke studieheterogeniteit, die overigens niet werd gekwantificeerd of geanalyseerd. De resultaten lijken echter overeen te komen met die van een andere systematische review met meta-analyse die de bescherming geboden door de verworven immuniteit na een infectie onder de loep nam. Deze kwam tot een risicovermindering van 87% (95% BI 84% tot 90%) (6), hetgeen relatief dicht bij de door een vaccin geboden bescherming ligt. Men mag echter niet vergeten dat er ook bevolkingsgroepen zijn bij wie een eerdere covidepisode zeer waarschijnlijk minder bescherming biedt. Dat bleek uit een cohortstudie die een bescherming van 80-83% vond bij mensen <65 jaar en van slechts 47% bij mensen >65 jaar (7).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De HGR beveelt aan (advies 9683, bijgewerkt op 16/12/21) (2):

- "dat volgende doelgroepen met voorrang worden gevaccineerd: alle werknemers in de gezondheidszorg, alle personen ouder dan 65 jaar, en personen van 18-64 jaar met bepaalde comorbiditeiten en aandoeningen" (adviezen 9597&9611, juli 2020; advies 9618, februari 2021)
- "vaccinatie van zwangere vrouwen, met een mRNA-vaccin" (advies 9622, 15/04/21) [*zie Folia van mei 2021*].
- "[...] een booster-dosis met een mRNA-vaccin bij alle personen van 18 jaar en ouder."

Momenteel worden geen verdere booster-doses aanbevolen (8). Voor kinderen en adolescenten wordt vaccinatie aanbevolen vanaf de leeftijd van 5 jaar in geval van comorbiditeiten (prioriteit 1-2-3, HGR 9618, HGR 9641) of van nauw contact met risicopersonen; in de andere gevallen moet vaccinatie worden aangeboden (op individuele en vrijwillige basis aan het kind en zijn ouders of wettelijke vertegenwoordiger) vanaf de leeftijd van 5 jaar (3,4).

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse van matige tot lage kwaliteit, met mogelijke selectiebias en significante niet-gekwantificeerde heterogeniteit, wijst op een mogelijke gelijkwaardigheid tussen de bescherming door het covidvaccin bij een nooit eerder geïnfecteerde persoon en de bescherming na een

eerdere infectie. Dit resultaat lijkt in lijn te liggen met de schatting van de bescherming na een eerdere infectie in de literatuur. Ten slotte is het mogelijk dat vaccinatie bij patiënten die vroeger al covid hebben gehad een statistisch significant, maar kwantitatief zeer klein voordeel biedt.

Referenties

1. COVID-19 (Novel Coronavirus). DynaMed updated 2020/01/27, cited 2022/05/14. Available from <https://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T1579903929505>. Login via CDLH.
2. Vaccin tegen COVID-19. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium. BCFI, Accessed January 12, 2022.
3. Hoge Gezondheidsraad. Aanbevelingen inzake pediatrische vaccinatie tegen SARS-CoV-2 voor kinderen vanaf 12 jaar in België. Advies 9655, 09/07/21.
4. Hoge Gezondheidsraad Vaccinatie tegen COVID-19 voor kinderen van 5-11 jaar. Advies 9680, 17/12/21.
5. Shenai MB, Rahme R, Noorchashm H. Equivalency of protection from natural immunity in COVID-19 recovered versus fully vaccinated persons: a systematic review and pooled analysis. *Cureus* 2021;13:e19102. DOI: 10.7759/cureus.19102
6. Helfand M, Fiordalisi C, Wiedrick J, et al. Risk for reinfection after SARS-CoV-2: a living, rapid review for American College of Physicians Practice Points on the role of the antibody response in conferring immunity following SARS-CoV-2 infection. *Ann Intern Med* 2022;175:547-55. DOI: 10.7326/M21-4245
7. Hansen CH, Michlmayr D, Gubbels SM, et al. Assessment of protection against reinfection with SARS-CoV-2 among 4 million PCR-tested individuals in Denmark in 2020: a population-level observational study. *Lancet* 2021;397:1204-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00575-4
8. Hoge Gezondheidsraad. Tweede herhalingsvaccinatie tegen COVID-19. Advies 9706, 05/05/2022.

Verband tussen persoonlijke en sociale beschermingsmaatregelen - handen wassen, masker dragen en fysieke afstand bewaren - en een daling van de incidentie van covid-19

Referentie

Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;375:e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet et Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenconflict met het onderwerp

Klinische vraag

Kunnen volksgezondheidsmaatregelen (handen wassen, masker dragen en fysieke afstand) tijdens een SARS-CoV-2-pandemie de incidentie van covid-19, de overdracht van SARS-CoV-2 en de covid-19-gerelateerde mortaliteit in de bevolking doen dalen?

Achtergrond

De SARS-CoV-2-pandemie heeft de ‘barrièremaatregelen’ voor de volksgezondheid op de voorgrond geplaatst. Zoals een review van de Cochrane Collaboration uit 2011 uitwees, zijn deze maatregelen aanbevolen voor virale luchtweginfecties (1). Minerva besprak in 2012 een studie over het nut van het preventieve gebruik van mondmaskers en van intensieve handhygiëne door niet-zieke personen tijdens een griep epidemie (2,3). Over de preventie van SARS-CoV-2-transmissie analyseerde Minerva in 2020 een systematische review met meta-analyse die alleen op observationele studies was gebaseerd (4,5). Daaruit bleek dat het bewaren van een afstand van meer dan een meter en het dragen van een masker en oogbescherming doeltreffend zijn om de overdracht van het coronavirus te voorkomen bij blootgestelde personen (voornamelijk in hoogrisicosituaties zoals ziekenhuizen en gezinnen waarvan een lid een bewezen coronavirusinfectie had) (matig tot laag niveau van bewijs). Andere systematische reviews over de doeltreffendheid van deze volksgezondheidsmaatregelen vertoonden tekortkomingen: geen globale aanpak bij de synthese van gegevens met focus op één enkele maatregel, een onnauwkeurige beoordeling van de doeltreffendheid van de maatregelen, geen beoordeling van de zekerheid van het bewijs en geen sterke methodologie voor vergelijkende analyse. Om deze leemte te vullen, verrichte een internationaal onderzoeksteam een nieuwe systematische review, die eind 2021 verscheen (6).

Samenvatting

Methodologie

Systematische review met meta-analyses

Geraadpleegde bronnen

- Medline, Embase, CINAHL, Biosis, Joanna Briggs, Global Health, en de World Health Organization COVID-19-database (preprints).

Geselecteerde studies

- alleen studies die enkelvoudige of een pakket volksgezondheidsmaatregelen onderzochten, werden geselecteerd

- enkelvoudige interventies: 35 studies, 34 observationele studies en 1 interventiestudie, waarvan 8 in de meta-analyse zijn opgenomen
 - observationele onderzoeksdesigns: **natuurlijke experimenten** (11), **quasi-experimenten** (3), cohortonderzoek (1), retrospectieve reeksen (8), casecontrolestudies (2), cross-sectionele studies (9)
 - onderzochte maatregelen: sociale maatregelen (26), persoonlijke beschermingsmaatregelen (12), reisgerelateerde maatregelen (3) en omgevingsmaatregelen (1) (sommige interventies overlappen tussen de studies).
- meerdere interventies in een pakket: 37 studies, die werden geanalyseerd als aanvulling op de publicatie, zonder mogelijkheid tot meta-analyse.

Bestudeerde populatie

- Azië (n=11), VS (n=9), Europa (n=7), Midden-Oosten (n=3), Afrika (n=3), Zuid-Amerika (n=1) en Australië (n=1).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: incidentie van covid-19
- secundaire uitkomstmaten:
 - transmissie (gemeten met reproductiegetal, verdubbelingstijd, groeifactor)
 - mortaliteit.

Resultaten

- acht van de 35 studies die enkelvoudige interventies beoordeelden, werden in de meta-analyse opgenomen
 - primaire uitkomstmaten: daling van de incidentie van covid-19 door
 - handen wassen (3 studies, 10 345 deelnemers): RR van 0,47 (met 95% BI 0,19 tot 1,12; I²=12%)
 - masker dragen (6 studies, 389 228 deelnemers): RR van 0,47 (met 95% BI 0,29 tot 0,75; I²=84%)
 - fysieke afstand (5 studies, 108 933 deelnemers): RR van 0,75 (met 95% BI 0,59 tot 0,95; I²=87%).
 - secundaire uitkomstmaten (transmissie, mortaliteit): geen pooling mogelijk door heterogeniteit
- door de heterogeniteit van de studies was er geen meta-analyse mogelijk voor de resultaten van desinfectie thuis, quarantaine en isolatie, universele lockdown en sluiting van de grenzen, scholen en werkplekken; de effecten van deze interventies werden beschrijvend samengevat.

Besluit van de auteurs

Deze systematische review en meta-analyse suggereert dat verschillende persoonlijke en sociale beschermingsmaatregelen, waaronder handen wassen, het dragen van een masker en fysieke afstand, geassocieerd zijn met een daling van de incidentie van covid-19.

Bespreking

Bespreking van de methodologie

De systematische review werd met een geregistreerd protocol verricht volgens de PRISMA- en PROSPERO-richtlijnen. Het risico van bias werd nagegaan met behulp van de **ROBINS-1-tool** (ROBINS staat voor "Risk Of Bias In Non-randomised Studies") voor observationele studies en de **ROB-2-tool** voor gerandomiseerde studies. Men beoordeelde het globale risico van bias als laag in drie studies, als matig in 24 studies en als hoog tot ernstig in zeven studies. Een belangrijke bron van ernstig risico van bias in de meeste van de geïncludeerde studies was de belangrijke verwarring rond de impact van verschillende maatregelen. Deze is moeilijk te controleren wegens de aard van de pandemie zelf waarbij verschillende interventies tegelijkertijd werden toegepast en men geen

rekening hield met geïsoleerde maatregelen, zoals een betere persoonlijke hygiëne. Variaties in de testcapaciteit en dekking, veranderingen in de diagnostische criteria en de toegang tot nauwkeurige en betrouwbare uitkomstgegevens over de incidentie en de mortaliteit van covid-19 waren in heel wat studies een bron van bias. De enige in aanmerking genomen gerandomiseerde gecontroleerde studie vertoonde een matig risico van bias door ontbrekende gegevens, lost to follow-up, gebrek aan blindering en slechte naleving van de interventie. Door de heterogeniteit moest men de studies hergroeperen voor meta-analyses. Slechts een klein aantal studies (8) kwam in aanmerking voor een gepoolde beoordeling van de primaire uitkomstmaat. Voor de secundaire uitkomstmaten was pooling niet mogelijk vanwege de heterogeniteit van de resultaten. Een andere potentieel belangrijke bias is dat alleen rekening werd gehouden met Engelstalige literatuur.

Beoordeling van de resultaten

De systematische review levert bewijs voor de beschermende doeltreffendheid van barrièremaatregelen in de dagelijkse praktijk (handen wassen, dragen van een masker en fysieke afstand) tijdens een SARS-CoV-2-epidemie. Bij gebrek aan gegevens was het niet mogelijk subvragen zoals type masker, techniek van handen wassen of fysieke afstand (1,5 of 2 of 3 meter?) te beoordelen, net zomin als de context van de verschillende varianten. De studieheterogeniteit en het gebrek aan gedetailleerde gegevens maakten het onmogelijk om gepoolde resultaten te bekomen voor de analyse van andere maatregelen, zoals de lockdown of sluiting van de grenzen. De auteurs verwijzen de lezer hiervoor naar de individuele studies.

We moeten opmerken dat de meeste onderzochte publicaties betrekking hadden op studies die vóór de vaccinatie werden verricht (de laatste datum van de literatuurzoektocht was 7 juni 2021). Dat is een confounder, net als alle maatregelen die door de maatschappij zijn opgelegd en een impact kunnen hebben op de doeltreffendheid van de barrièremaatregelen. Culturele, sociaal-politieke en sociaal-economische factoren kunnen een rol spelen. Al deze vaak in pakketten uitgevaardigde maatregelen konden niet worden onderworpen aan een meta-analyse wegens gebrek aan ad-hocgegevens.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er bestaat momenteel geen methodologisch goed ontwikkelde richtlijn voor de klinische praktijk over het onderwerp van deze systematische review. In België wordt hoofdzakelijk het advies van de Sciensano-experts gevolgd, op basis waarvan de overheid beslissingen neemt (7). De hier geanalyseerde systematische review levert bewijzen voor de door Sciensano voorgestelde barrièremaatregelen.

Besluit van Minerva

Deze systematische review met meta-analyse toont dat verschillende barrièremaatregelen, waaronder handen wassen, het dragen van een masker en fysieke afstand, geassocieerd zijn aan een daling van de incidentie van covid-19. Deze methodologisch goed uitgevoerde meta-analyse is de beste die momenteel over dit onderwerp voorhanden is en draagt voldoende bewijs aan om deze barrièremaatregelen in de epidemiologische context van dit type infectie aan te bevelen.

Referenties

1. Jefferson T, Del Mar CB, Dooley L, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses. *Cochrane Database Syst Rev* 2011, Issue 7. DOI: 10.1002/14651858.CD006207.pub4
2. Michiels B. Niet-farmacologische preventie van influenza. *Minerva Duiding* 28/11/2012.
3. Aiello AE, Perez V, Coulborn RM, et al. Facemasks, hand hygiene, and influenza among young adults: a randomized intervention trial. *PLoS One* 2012;7:e29744. DOI: 10.1371/journal.pone.0029744
4. Michiels B. Fysiek afstand houden, dragen van mondneusmaskers en oogbescherming ter preventie van transmissie van SARS-CoV-2. *Minerva* 2020;19(8):89-93.

5. Chu DK, Akl EA, Duda S; COVID-19 Systematic Urgent Review Group Effort (SURGE) study authors. Physical distancing, face masks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020;395:1973-87. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31142-9
6. Talic S, Shah S, Wild H, et al. Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;375:e068302. DOI: 10.1136/bmj-2021-068302
7. Coronavirus Covid-19. Specifieke richtlijnen voor bepaalde beroepsgroepen. Sciensano. Url: <https://covid-19.sciensano.be/nl/procedures/specifieke-richtlijnen-voor-bepaalde-beroepsgroepen> (website geraadpleegd op 23/05/2022.)

Een oefenprogramma na niet-reconstructieve borstkankerchirurgie bij patiëntes met risico van een postoperatieve complicatie?

Referentie

Bruce J, Mazuquin B, Canaway A, et al. Exercise versus usual care after non-reconstructive breast cancer surgery (UK PROSPER): multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 2021;375:e066542. DOI: 10.1136/bmj-2021-066542

Duiding

Louise Joly, médecin généraliste, ULiège
Geen belangenconflict met het onderwerp

Klinische vraag

Wat is de impact van een oefenprogramma versus gebruikelijke zorg bij patiëntes met een hoog risico van complicaties ter hoogte van het bovenste lidmaat na borstkankerchirurgie?

Achtergrond

In een eerdere duiding uit 2011 analyseerde Minerva een RCT die aantoonde dat vroegtijdige kinesitherapie versus gebruikelijke zorg waarschijnlijk doeltreffend is op het vlak van optreden van lymfoedeem van het bovenste lidmaat bij patiëntes met unilaterale borstkanker die chirurgisch behandeld worden met okseluitruiming. De resultaten vroegen echter om bevestiging aangezien de vereiste power niet bereikt werd (2,3). Bovendien is er nog veel onbekend over de impact van postoperatieve oefeningen, vooral bij patiëntes met het grootste risico van complicaties ter hoogte van de bovenste ledematen. Deze vrouwen worden vaak uitgesloten in de studieprotocollen (1). Deze nieuwe gerandomiseerde, gecontroleerde en pragmatische multicenterstudie tracht hierover duidelijkheid te brengen (1).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- vrouwen van 18 jaar of ouder met via een biopsie gediagnosticeerde, al dan niet invasieve de novo borstkanker, die een chirurgische behandeling moeten ondergaan en een hoog risico lopen van complicaties ter hoogte van het bovenste lidmaat op basis van een van de volgende criteria:
 - BMI ≥ 30
 - okseluitruiming
 - axillaire of supraclaviculaire radiotherapie gepland binnen 6 weken postoperatief
 - vooraf bestaande pathologie ter hoogte van het bovenste lidmaat
- de exclusiecriteria waren:
 - onmiddellijke reconstructieve chirurgie
 - bilaterale chirurgie
 - aanwezigheid van metastasen op het moment van rekrutering
 - schildwachtklierbiopsie (wel inclusie wanneer andere hoogrisicofactoren aanwezig waren)
- patiëntes werden tussen 2016 en 2018 gerekruteerd in 17 NHS-ziekenhuizen in het Verenigd Koninkrijk; in totaal werden 392 patiëntes geïncludeerd (leeftijd 28-88 jaar, gemiddelde leeftijd 58 jaar).

Studieprotocol

Multicenter enkelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie

- interventie (n=196): gebaseerd op een gestructureerd oefenprogramma dat binnen 6 weken postoperatief wordt gestart met als doel het activiteitsniveau, de schouderbeweging en de spierkracht te verbeteren:

- een handleiding met flexie-, abductie- en adductieoefeningen dient als referentie voor het opstellen van geïndividualiseerde oefenprogramma's voor elke patiënte
- er worden 3 sessies gepland met een gespecialiseerde kinesitherapeut: de eerste 7-10 dagen na de ingreep (duur: 1 uur), de tweede 1 maand na de ingreep en de derde 3 maanden na de ingreep (duur: 30 minuten)
- patiëntes krijgen het advies om thuis 150 minuten fysieke activiteit per week te verrichten
- patiëntes krijgen een informatieve folder over de oefeningen mee
- controle (n=196): een informatieve folder over de oefeningen met, indien nodig, revalidatiezorg naar goeddunken van de oncoloog
- de randomisatie werd door een onafhankelijke operator via de computer gegenereerd
- aantal proefpersonen werd geschat op 242 om 80% power te bereiken.

Uitkomstmeting

- de primaire uitkomstmaat is de vergelijking tussen beide groepen van de scores op de **DASH-vragenlijst** (Disabilities of Arm, Shoulder and Hand) na 12 maanden; deze vragenlijst bestaat uit 30 vragen over symptomen, functie en sociale impact van invaliditeit van het bovenste lidmaat; de scores gaan van 0 (geen probleem) tot 100 (maximale invaliditeit); de auteurs beschouwden een verschil van 7 punten tussen de twee groepen als klinisch relevant
- de secundaire uitkomstmaten zijn
 - pijn beoordeeld na 12 maanden op een numerieke schaal voor neuropathische pijn (**Neuropathic Pain Questionnaire**, schaal 0-10)
 - complicaties
 - gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven
 - ongewenste effecten van de behandeling
 - resultaten op de invaliditeitsvragenlijst **FACT-B+4**
 - gebruik van hulpbronnen, beoordeeld op basis van zelfgerapporteerd zorggebruik en ziekenhuisgegevens van de NHS
- de gegevens werden verzameld aan de hand van vragenlijsten die men naar de deelnemers stuurde en vervolgens naar de onderzoekers terugstuurde
- intention-to-treat analyse.

Resultaten

- follow-up:
 - interventiegroep: 191 vrouwen namen deel aan ten minste 1 sessie, 75% nam deel aan de 3 sessies; 18 personen verlieten de studie, 32 waren lost to follow-up en er waren 2 sterfgevallen
 - controlegroep: 2 vrouwen trokken hun toestemming in; na de behandeling verlieten er 22 de studie, waren er 3 sterfgevallen en 31 lost to follow-up
- primaire uitkomstmaat:
 - DASH-interventiegroep (n=132): 16,3
 - DASH in de controlegroep (n=138): 23,7
 - gemiddeld verschil tussen de twee groepen op 12 maanden: 7,81 (met 95% BI 3,17 tot 12,44; p=0,001) lager in de interventiegroep
- secundaire uitkomstmaten:
 - pijn op 12 maanden: gemiddeld verschil tussen de twee groepen van -0,68 in het voordeel van de interventiegroep (met 95% BI van -1,23 tot -0,12; p=0,02).
 - complicaties en ongewenste effecten van de behandeling: geen verschil tussen de twee groepen
 - invaliditeit op 12 maanden gemeten op de FACTB+4-schaal: gemiddeld verschil tussen de twee groepen van -2,02 (met 95% BI van -3,11 tot -0,93; p=0,001) in het voordeel van de interventiegroep
 - gebruik van hulpbronnen en gezondheidsgerelateerde levenskwaliteit: de behandeling met oefenprogramma was kosteneffectief, met hogere directe kosten (gemiddeld +129

pond of 152 euro per patiënt), maar lagere totale kosten op basis van het zorggebruik (gemiddeld -387 pond of -457 euro per patiënt ten opzichte van de controlegroep, met een 95% BI van -2 491 pond tot +1 718 pond, volgens de valutawaarde in 2015); de behandeling met oefenprogramma verlengde de tijd in goede gezondheid significant (+0,029 QALY's versus gebruikelijke zorg; p=0,04).

Besluit van de auteurs

De auteurs concluderen dat bij borstkankerpatiëntes met een hoog risico van postoperatieve complicaties van het bovenste lidmaat, gestructureerde oefentherapie doeltreffender is dan de gebruikelijke zorg en bovendien kosteneffectief is.

Financiering van de studie

Publieke financiering door het National Institute for Health Research in het Verenigd Koninkrijk.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen enkel belangenconflict gemeld.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een RCT van goede methodologische kwaliteit:

- het protocol is goed beschreven en werd vooraf gepubliceerd; er zijn geen grote verschillen tussen het oorspronkelijke protocol en het protocol dat in dit artikel wordt gepresenteerd (4)
- de financiering is transparant en er is geen sprake van belangenconflicten
- men bereikte het aantal proefpersonen nodig om de vereiste power te halen
- het randomisatieproces verliep correct
- de studie is enkelblind, maar dat is gerechtvaardigd voor het type interventie
- het interventieprogramma werd ontwikkeld op basis van een literatuurstudie door de onderzoekers en na overleg met belanghebbenden, onder wie borstkankerpatiëntes die een actieve behandeling volgen, steungroepen voor kankerpatiëntes, kinesitherapeuten, revalidatieartsen en chirurgen
- er was een zekere mate van variabiliteit mogelijk in de behandeling van de patiëntes in de interventiegroep vermits het programma kon worden gepersonaliseerd; niettegenstaande dat waren de aangeboden oefeningen gestandaardiseerd in een handleiding
- de uitkomstmaten werden beoordeeld aan de hand van gevalideerde vragenlijsten
- de resultaten werden in perspectief geplaatst met de berekening van een kosten-batenverhouding; er is een kwalitatieve evaluatie met patiëntes en kinesitherapeuten gepland.

Toch moeten we op enkele aandachtspunten wijzen:

- volgens het oorspronkelijke protocol lijkt de controlegroep alleen een informatiefolder te ontvangen; het artikel vermeldt echter dat in deze groep revalidatie toch geval per geval werd toegestaan; dat is een pragmatische aanpak die waarschijnlijk niet veel invloed heeft gehad op de resultaten
- de randomisatie is correct uitgevoerd, maar er zijn toch twee variabelen waarvoor we verschillen hebben vastgesteld:
 - in de interventiegroep zijn twee keer zoveel patiëntes behandeld met radiotherapie (wat het gunstige effect van de interventie kan hebben verkleind)
 - er waren meer patiëntes met een voorafgaand schouderprobleem in de oefengroep versus de controlegroep (45 versus 29) (wat het voordeel van de oefeningen kan hebben vergroot)

- sommige patiënten werden uit de studie geweerd omdat ze “onterecht gerandomiseerd” waren (5 in de interventiegroep en 3 in de controlegroep), maar het is niet duidelijk wat dat betekent.

Interpretatie van de resultaten

De risico-batenverhouding van deze interventie is gunstig. Maar de door de auteurs vastgelegde drempel voor klinische relevantie wordt nauwelijks bereikt, wat wijst op een eerder bescheiden effect van de interventie. Bovendien lijkt er geen effect te zijn van de interventie op de lichaamsbeweging in het algemeen, wat het belang ervan nog meer verkleint.

Er rijzen vragen bij de extrapolatie van de resultaten aangezien:

1. de betrokken kinesitherapeuten gespecialiseerde kinesitherapeuten waren waardoor de doeltreffendheid van hetzelfde programma toegepast door "gewone" kinesitherapeuten niet bekend is;
2. patiënten werden geïncludeerd als ze gemotiveerd waren tot deelname (zoals vermeld in het aanvankelijke protocol), wat mogelijk niet strookt met de realiteit.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

De praktijkrichtlijn van NICE beveelt aan om op de eerste postoperatieve dag functionele oefeningen voor het bovenste lidmaat aan te bieden op basis van een met kinesitherapeuten opgestelde folder en om patiënten met aanhoudende vermindering van de mobiliteit van het bovenste lidmaat door te verwijzen naar gespecialiseerde kinesitherapeuten (5). DynaMed vermeldt een review van de Cochrane Collaboration die pleit voor het toepassen van oefeningen vroeg na de ingreep om de functie van het bovenste lidmaat te verbeteren, ten koste weliswaar van meer wondexsudaat (6).

Besluit van Minerva

Deze RCT van goede methodologische kwaliteit toont dat bij patiënten met borstkanker die geopereerd moeten worden en een risico van postoperatieve complicaties hebben, een gestructureerd oefenprogramma de functie van het bovenste lidmaat na 1 jaar kan verbeteren, vergeleken met gebruikelijke zorg, zonder aanleiding te geven tot meer risico's. Dit programma werd alleen toegepast door gespecialiseerde kinesitherapeuten en bij gemotiveerde patiënten.

Referenties

1. Bruce J, Mazuquin B, Canaway A, et al. Exercise versus usual care after non-reconstructive breast cancer surgery (UK PROSPER): multicentre randomised controlled trial and economic evaluation. *BMJ* 2021;375:e066542. DOI: 10.1136/bmj-2021-066542
2. Vanwelde C. Vroegtijdig starten met kinesitherapie als preventie van lymfoedeem na chirurgie voor borstkanker? *Minerva* 2011;10(2):19-20.
3. Torres Lacomba M, Yuste Sánchez MJ, Zapico Goñi A, et al. Effectiveness of early physiotherapy to prevent lymphoedema after surgery for breast cancer: randomised, single blinded, clinical trial. *BMJ* 2010;340:b5396. DOI: 10.1136/bmj.b5396
4. Bruce J, Williamson E, Lait C, et al; PROSPER Study Group. Randomised controlled trial of exercise to prevent shoulder problems in women undergoing breast cancer treatment: study protocol for the prevention of shoulder problems trial (UK PROSPER). *BMJ Open* 2018;8:e19078. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019078
5. National Institute for Health and Care Excellence. Early and locally advanced breast cancer: diagnosis and management. NICE guideline [NG101] [geraadpleegd op 11/05/2022]. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/Recommendations#lymphoedema>
6. DynaMed. Breast Cancer in Women. [geraadpleegd op 11/05/2022]. Available at : https://www-dynamed-com.gateway2.cdih.be/condition/breast-cancer-in-women#EXERCISE_FOR_SHOULDER_MOBILITY

Moet men rekening houden met de leeftijd bij de definitie van chronische nierinsufficiëntie?

Referentie

Liu P, Quinn R, Lam N, et al. Accounting for age in the definition of chronic kidney disease. JAMA Intern Med 2021;181:1359-66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4813

Duiding

André Crismer, MG, maison médicale
Bautista Van Schowen, DUMG ULiège
Geen belangenconflict met het onderwerp

Klinische vraag

Moet men in de diagnostiek van chronische nierinsufficiëntie een vaste leeftijdsonafhankelijke drempel of eerder een variabele leeftijdsafhankelijke drempel kiezen?

Achtergrond

Chronische nierinsufficiëntie (CNI) wordt gediagnosticeerd op basis van ofwel een anatomische afwijking, ofwel een functionele afwijking die meer dan 3 maanden aanhoudt en tot uiting komt in een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) <60 ml/min/1,73 m² of in albuminurie (1). Chronische nierinsufficiëntie (met inbegrip van geïsoleerde proteïnurie) verhoogt, los van de andere conventionele cardiovasculaire risicofactoren, het cardiovasculair risico van de patiënt (2). Dit stelt zorgverleners voor een grote uitdaging want veel patiënten voldoen aan deze arbitrair vastgestelde criteria, maar slechts een klein aantal zal evolueren naar het eindstadium nierfalen (3,4). Aangezien de GFR met de leeftijd afneemt, kan een definitie op basis van een vaste GFR-drempel leiden tot onderdiagnose bij jongeren en tot overdiagnose bij ouderen, met mogelijke financiële gevolgen voor de gezondheidszorgsector (5).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten (≥ 18 jaar) die in Alberta (Canada) aan de hand van hun administratieve en laboratoriumgegevens werden gevolgd over een periode van 8 jaar
- exclusiecriteria: patiënten met niertransplantatie of dialyse of met GFR <15 ml/min/1,73 m² bij registratie.

Methodologie

- cohortstudie met opvolging tussen 1/4/2009 tot 31/3/2017 van patiënten die chronische nierinsufficiëntie ontwikkelden aan de hand van een vaste GFR-drempel van 60 ml/min/1,73 m² of aan de hand van een leeftijdsafhankelijke GFR-drempel: 75, 60, 45 ml/min/1,73 m² respectievelijk voor patiënten jonger dan 40 jaar, 40-64 jaar en 65 jaar en ouder
- 90 393 patiënten van 65 jaar en ouder zonder chronische nierinsufficiëntie met een GFR die gedurende meer dan 3 maanden tussen 60 en 89 ml/min/1,73 m² bleef en met normale of lichte albuminurie, gebruikte men als controlegroep zonder chronische nierinsufficiëntie.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: risico van nierfalen (dialyse, transplantatie of GFR <15 ml/min/1,73 m² gedurende meer dan 90 dagen) en overlijden zonder renale oorzaak.

Resultaten

- het cohort met vaste drempel omvatte 127 132 patiënten (537 nieuwe gevallen per 100 000 persoonjaren); het cohort met leeftijdsafhankelijke (variabele) drempel omvatte 81 209 patiënten (343 nieuwe gevallen per 100 000 persoonjaren)

- patiënten in het cohort met een vaste drempel hadden een 5-jaarsrisico van nierfalen van 1,7% en van overlijden van 21,9%; patiënten in het cohort met een variabele drempel hadden een 5-jaarsrisico van nierfalen van 3,0% en van overlijden van 25,4%
- 53 906 patiënten werden in beide cohorten geïncludeerd; van hen werden er 16 157 (30%) vroeger gedetecteerd op basis van de definitie met vaste drempel versus de definitie met variabele drempel: mediaan 1,9 jaar (IQR 0,9-3,4 jaar) en werden er 731 (1%) vroeger gedetecteerd op basis van de definitie met leeftijdsafhankelijke drempel versus de definitie met vaste drempel: mediaan 1,4 jaar (IQR 0,5-2,8 jaar)
- van de 72 703 patiënten die alleen in het cohort met vaste drempel voor chronische nierinsufficiëntie werden geïncludeerd, maar niet in het cohort met variabele drempel, waren er 54 342 (75%) 65 jaar of ouder, met een basis-GFR van 45-59 ml/min/1,73 m² en normale of milde albuminurie
- bij personen met een GFR van 15-44 ml/min/1,73 m² was een lagere GFR geassocieerd met een hoger absoluut risico van ongewenste gebeurtenissen, ongeacht de leeftijd
- bij personen >65 jaar met een GFR van 45-59 ml/min/1,73 m² op basis van een vaste drempel was het 5-jaarsrisico van nierfalen (0,12% of minder) en van overlijden vergelijkbaar met de controlegroep zonder chronische nierinsufficiëntie (8,3% versus 6,1% en 37,4% versus 40,8% voor respectievelijk 65-69 jaar en ≥80 jaar); hun risico van overlijden was bovendien veel hoger dan het risico van het ontwikkelen van chronische nierinsufficiëntie: 69 keer hoger voor de leeftijd 65-69 jaar, 122 keer hoger voor de leeftijd 70-74 jaar, 279 keer hoger voor de leeftijd 75-79 jaar en 935 keer hoger voor de leeftijd 80 jaar en ouder.

Besluit van de auteurs

Deze cohortstudie met volwassenen met chronische nierinsufficiëntie suggereert dat het criterium voor chronische nierinsufficiëntie waarbij dezelfde GFR-drempel voor alle leeftijden gehanteerd wordt, kan leiden tot overdiagnose van chronische nierinsufficiëntie en onnodige interventies bij veel oudere patiënten met een leeftijdsgebonden afname van de GFR.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze studie is relevant en beantwoordt belangrijke en sinds lang gestelde vragen op het vlak van volksgezondheid (1). De auteurs gebruikten alleen GFR-waarden buiten de hospitalisaties om de inclusie van patiënten met acute nierinsufficiëntie te beperken. Ze definieerden vier categorieën van albuminurie op basis van verschillende criteria van wisselende kwaliteit: albuminurie en creatinurie in mg/g; proteïnurie/creatinurieverhouding; detectie van proteïnurie via urinedipstick; sommige van deze criteria worden nochtans niet aanbevolen door de huidige richtlijnen (2). Ze lijken geen rekening te hebben gehouden met anatomische afwijkingen van de nier, hetgeen een bias kan inhouden. Volgens de auteurs behoorden 53 906 van de 127 132 patiënten in het eerste cohort ook tot het tweede cohort en 72 703 alleen tot het eerste cohort, wat het totaal op 126 609 brengt. Waar zijn de overige 523 patiënten naartoe? Het was duidelijk dat men met de toepassing van nieuwe, leeftijdsafhankelijke criteria voor chronische nierinsufficiëntie - met lagere criteria voor jongere patiënten en hogere criteria voor oudere patiënten - meer jongere patiënten en minder oudere patiënten zou kunnen insluiten. Dat is een open deur. Maar deze studie laat wel toe om deze verschillen te kwantificeren.

Beoordeling van de studieresultaten

De auteurs erkennen zelf dat hun studie, uitgevoerd in Alberta met een overwegend blanke bevolking, niet kan worden veralgemeend naar andere genetisch verschillende bevolkingsgroepen. Met de voorgestelde criteria om chronische nierinsufficiëntie te bepalen, zou men kunnen voorkomen dat oudere patiënten met een zeer laag risico worden gediagnosticeerd en meer jonge risicopatiënten worden gedetecteerd, maar dit wel ten koste van een iets complexere methode. De gevolgen op het vlak van kosten en vermeden complicaties moeten nog worden onderzocht. Dat patiënten ouder dan 65 jaar met een GFR <60 ml/min/1,73 m² en een lage albuminurie veel meer kans hebben om te

sterven dan om nierinsufficiëntie te krijgen, is niet noodzakelijk in tegenspraak met het belang van de screening. Het is bekend dat patiënten met chronische nierinsufficiëntie een hoger risico hebben van cardiovasculaire sterfte dan van een eindstadium nierfalen. Dat wordt trouwens in rekening gebracht bij de berekening van de QRISK (6). Screening op chronische nierinsufficiëntie is niet alleen gericht op het vertragen van de progressie naar terminaal nierfalen, maar ook op het verminderen van andere complicaties (cardiovasculaire morbiditeit, anemie, stoornissen van het fosforcalciummetabolisme). Screening naar chronische nierinsufficiëntie kan nog steeds zinvol zijn als we deze complicaties kunnen verminderen.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Sinds 2002 zijn er welomschreven criteria voor chronische nierinsufficiëntie (7). Die werden in 2012 gewijzigd (8) en zijn gebaseerd op de aanwezigheid van een anatomische afwijking, GFR en albuminurie. Chronische nierinsufficiëntie werd onderverdeeld in 5 stadia (het derde verder opgesplitst in A en B). In 2012 werd elk stadium verder onderverdeeld in 3 categorieën volgens de ernst van de albuminurie. Daardoor is het aantal patiënten met chronische nierinsufficiëntie sterk toegenomen. Reeds in 2013 werden in een artikel in de BMJ (1) vraagtekens geplaatst bij deze nieuwe criteria en met name bij de arbitraire leeftijdsonafhankelijke drempel van 60 ml/min/1,73 m², die aanleiding gaf tot een groot aantal overdiagnoses, behandelingen en onnodige interventies. De auteurs deden toen reeds de aanbeveling om rekening te houden met de leeftijd van de patiënt en met name: "Gebruik niet routinematig het label chronische nierinsufficiëntie voor patiënten ouder dan 65 jaar in stadium 3A (GFR tussen 45 en 60 ml/min/1,73 m²) zonder albuminurie". Men zou hieraan kunnen toevoegen dat de gangbare term "nierinsufficiëntie" met nog meer voorzichtigheid gehanteerd moet worden. De auteurs van het artikel wezen overigens op de banden van de makers van deze aanbevelingen met farmaceutische bedrijven.

Sinds 2005 verschenen verschillende klinische praktijkrichtlijnen voor de detectie en de aanpak van chronische nierinsufficiëntie, waarvan er meerdere zijn geüpdatet (8-11). De richtlijn van NICE, die in november 2021 werd bijgewerkt (2), herhaalt dat voorzichtigheid geboden is bij het gebruik van formules gebaseerd op creatinine om de GFR te schatten, met name bij patiënten van Afrikaanse en Aziatische afkomst. NICE hanteert volgende definitie van chronische nierinsufficiëntie: "Afwijkingen van de nierfunctie of de nierstructuur langer dan 3 maanden aanwezig met gevolgen voor de gezondheid. Dit omvat alle mensen met merkers van nierschade en mensen met een GFR <60 ml/min/1,73 m² ter gelegenheid van ten minste twee bepalingen met een interval van 90 dagen." De nieuwe updates van de KDIGO-richtlijnen liggen voor deze punten in dezelfde lijn (12).

Besluit van Minerva

Deze cohortstudie suggereert dat een leeftijdsafhankelijk criterium om chronische nierinsufficiëntie te bepalen de overdiagnose kan verminderen, maar dat het effect van deze nieuwe criteria op het vlak van vermeden morbiditeit en mortaliteit niet bepaald kan worden. In afwachting van verder onderzoek moet men bewaken dat patiënten ouder dan 65 jaar met chronische nierinsufficiëntie in stadium 3A zonder albuminurie niet overgemedicaliseerd worden.

Referenties

1. Moynihan R, Glassock R, Doust J. Chronic kidney disease controversy: how expanding definitions are unnecessarily labelling many people as diseased. *BMJ* 2013;347:f4298.
2. National Institute of Health and Care Excellence. Chronic kidney disease: assessment and management. NICE Guideline [NG 203] Published 2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng203/resources/chronic-kidney-disease-assessment-and-management-pdf-66143713055173>
3. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO). CKD Work Group. KDIGO 2012

- clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:112-9.
4. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011;80:17-28. DOI: 10.1038/ki.2010.483
 5. Liu P, Quinn R, Lam N, et al. Accounting for age in the definition of chronic kidney disease. *JAMA Intern Med* 2021;181:1359-66. DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.4813
 6. ClinRisk Ltd. Welcome to the QRISK®3-2018 risk calculator, 2017-18. Url: <https://qrisk.org/three/index.php>
 7. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. Executive summary. *Am J Kidney Dis* 2002;39:S17-31.
 8. KDIGO. KDIGO clinical practice guidelines for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1-150. DOI: 10.1038/ki.2009.188
 9. Burden R, Tomson C; Guideline Development Committee. Identification, management and referral of adults with chronic kidney disease: concise guidelines. *Clin Med (Lond.)* 2005;y5:635-42. DOI: 10.7861/clinmedicine.5-6-635
 10. Scottish Intercollegiate Guideline Network. Diagnosis and management of chronic kidney disease. SIGN Guideline 103, 2008.
 11. National Institute of Health and Care Excellence. Chronic kidney disease. National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. NICE [CG73]. Published 2008 / Updated 2014.
 12. KDIGO. KDIGO 2021 Clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney International* 2021;99 Supplement:S1-S87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003

Vrijwillig gewichtsverlies behouden met een oefenprogramma, liraglutide of een combinatie van beide?

Referentie

Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2028198

Duiding

Michel Vanhaeverbeek, Laboratoire de Médecine Factuelle, ULB
Geen belangenconflict met het onderwerp

Klinische vraag

Vergemakkelijkt liraglutide, alleen of in combinatie met een voorgeschreven oefenprogramma, bij patiënten met obesitas zonder chronische aandoeningen, in het bijzonder diabetes, het behoud van een aanvankelijk gewild gewichtsverlies in vergelijking met placebo?

Achtergrond

De maatschappelijke druk op patiënten met overgewicht en obesitas is aanzienlijk. De wetenschappelijk onderbouwde argumenten waarop deze druk stoelt, zijn relevant (1). Elke patiënt met overgewicht of obesitas die gewicht probeert te verliezen, zal snel merken dat na een eerste moeilijk te behalen gewichtsverlies het nog moeilijker is om deze winst te behouden. Dat is ook de ervaring van klinici, en wordt bevestigd door grote cohortstudies (2). Minerva besteedde een groot aantal duidingen aan het probleem van obesitas, meestal in de context van diabetes. Een duiding toonde met semaglutide bij obese patiënten zonder diabetes, interessante resultaten inzake gewichtsverlies (3,4). GLP-1-receptoragonisten zijn in zekere zin anorexigenen (5) die aanvankelijk werden voorgeschreven als hypoglykemiërende middelen. Ze kregen snel een plaats in de farmacologische behandeling van obesitas.

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- patiënten werden geselecteerd in een heel bijzondere omgeving, namelijk het ecosysteem van het Novo Nordisk Foundation Center for Basic Metabolic Research in Kopenhagen (6)
- patiënten hadden een BMI tussen 32 en 43, waren tussen 18 en 65 jaar oud, en hadden geen ernstige chronische aandoening (zoals diabetes)
- er werden 244 kandidaten geïnterviewd; 215 volgden gedurende 8 weken een commercieel hypocalorisch dieet (800 calorieën/dag); van deze kandidaten verloren er 195 ten minste 5% van hun oorspronkelijke gewicht; zij werden geselecteerd en gerandomiseerd

Methodologie

Gerandomiseerde, gecontroleerde studie met 4 groepen van gelijke grootte:

- 1 groep met 'oefenprogramma alleen' (n=48) (150 minuten per week matig oefenprogramma of 75 minuten per week intensief oefenprogramma, na 6 weken individuele begeleiding); 1 groep met 'liraglutide alleen' (n=49), met progressieve dosisverhoging (verhoging van de dagelijkse subcutane dosis met 0,6 mg per week, tot een maximale dosis van 3 mg/dag, naar beneden bijgesteld in geval van intolerantie); 1 groep met combinatie van beide interventies (liraglutide + oefenprogramma) (n=49); 1 'placebogroep' (n=49); de 4 groepen kregen een gespecialiseerde, nauwgezette dieetopvolging; deelnemers en onderzoekers waren blind voor de toediening van liraglutide of placebo.

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: gewichtsverandering (in kg) vanaf randomisatie tot week 52
- secundaire uitkomstmaat :
 - verandering (uitgedrukt als % van het lichaamsgewicht) in vetmassa vanaf randomisatie tot week 52
 - verschillende kwantitatieve gegevens werden verzameld en als louter observationeel beschouwd: onder andere de cardiorespiratoire capaciteit (in ml O₂/min/kg gewicht) en de hartslag in rust (in slagen per min).

Resultaten

- primaire uitkomstmaat :
 - de placebogroep kwam 6,1 kg aan, de oefengroep 2 kg; de liraglutidegroep viel 0,7 kg en de oefen+liraglutidegroep 3,4 kg af
 - de verschillen tussen de placebogroep en de 3 interventiegroepen waren respectievelijk -4,1 (met 95% BI van -7,8 tot -0,4), -6,8 (met 95% BI van -10,4 tot -3,1) en -9,5 (met 95% BI van -13,1 tot -5,9) kg; alle resultaten zijn dus statistisch significant
 - de verschillen tussen de oefen+liraglutidegroep en de groepen met alleen oefenprogramma en alleen liraglutide waren respectievelijk -5,4 (95% BI -9 tot -1,7) en -2,7 (95% BI -6,3 tot +0,8) kg, dus het laatste resultaat is statistisch NIET significant
- voor de secundaire uitkomstmaat zijn de verschillen tussen de oefen+liraglutidegroep en de liraglutidegroep en de oefengroep respectievelijk -1,9% (met 95% BI -3,3 tot -0,5) en -1,7% (met 95% BI -3,2 tot -0,2), dus significant.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat een strategie die een oefenprogramma combineert met liraglutide het behoud van een gewild gewichtsverlies meer in stand houdt dan beide behandelingen alleen.

Financiering van de studie

Gesteund door subsidies van Novo Nordisk Foundation, door de Universiteit van Kopenhagen en de Deense Diabetes Academie.

Belangenconflicten van de auteurs

Vier auteurs verklaarden diverse belangen: drie waren tewerkgesteld met financiering van Novo Nordisk of hadden een eigen biotechbedrijf. Een auteur wakte voor de Diabetes Foundation en een auteur ontving honoraria voor spreekbeurten en consultancy. Elf andere verklaren geen belangen.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Deze gerandomiseerde studie is van uitstekende methodologische kwaliteit. De analyse van de resultaten gebeurde volgens 'intention to treat'. De ontbrekende gegevens werden toegeschreven aan het toeval en er werden verschillende sensitiviteitsanalyses uitgevoerd. De conclusie van de auteurs geldt voor de secundaire uitkomstmaat, maar niet voor de primaire uitkomstmaat en kan moeilijk zomaar worden aanvaard. Bovendien rapporteren de auteurs de statistische significantie niet van de geobserveerde verschillen tussen de liraglutide- en de oefengroep, noch voor de primaire uitkomstmaat, noch voor de secundaire uitkomstmaat. Deze verschillen lijken op zich niet significant. Deze studie toont dus geen verschil tussen liraglutide en een oefenprogramma. Hoogstens kan men aannemen dat er waarschijnlijk een additief effect is van de combinatie van beide interventies om een aanzienlijk gewichtsverlies na vrijwillig vermageren te behouden.

Beoordeling van de studieresultaten

De strenge selectie van patiënten voor randomisatie maakt het onmogelijk om de resultaten van deze studie te veralgemenen naar patiënten die gewoonlijk door de huisarts of specialist gezien worden.

We moeten er tevens op wijzen dat alle patiënten afkomstig waren uit één zeer gespecialiseerd centrum. Het werkelijke voordeel voor de volksgezondheid of voor de individuele gezondheid kan uiteraard niet worden beoordeeld: de geïncludeerde patiënten hadden op het moment van de randomisatie geen chronische aandoening zoals diabetes, hypertensie en dyslipidemieën. De observatieperiode is kort (52 weken). De waargenomen ongewenste effecten zijn gebruikelijk voor een behandeling met liraglutide: misselijkheid, diarree, braken, verminderde eetlust, soms ernstige blaascomplicaties, vermoeidheid en hartkloppingen. De hartkloppingen (versneld hartritme) zijn een bekend ongewenst effect van GLP-1-receptoragonisten (7). Dat effect werd in deze studie waargenomen (gemiddeld +5 slagen/min), maar niet in de oefengroep, en in mindere mate in de oefen+liraglutidegroep. In de oefengroepen (alleen en met liraglutide) werd ook een verbetering van de cardiorespiratoire capaciteit vastgesteld. Dit, in combinatie met het vermijden van tachycardie, suggereert dat liraglutide best alleen wordt voorgeschreven aan patiënten die in staat zijn tot goede fysieke training (8). We moeten opmerken dat het criterium ‘verbetering van de cardiorespiratoire capaciteit’ mogelijk nog relevanter is dan de gewichtstoename bij de beoordeling van strategieën voor de aanpak van obesitas (9).

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het specifieke aspect dat in deze studie werd onderzocht, komt doorgaans niet aan bod in de praktijkrichtlijnen (SSMG, Domus Medica, BCFI). In 2020 verscheen in Canada een klinische praktijkrichtlijn voor een evidencebased aanpak van obesitas in de eerste lijn (10). Op basis van een studie met een enigszins andere opzet (11) oordelen de auteurs van de richtlijn dat farmacotherapie met liraglutide kan worden aanvaard om een bereikt gewichtsverlies met een hypocalorisch dieet te behouden.

Besluit van Minerva

Deze studie toont aan dat bij een selecte groep van gezonde patiënten het toevoegen van liraglutide (3 mg/dag) aan een gestructureerd oefenprogramma een (klein) voordeel biedt om het gewichtsverlies, bereikt met een streng hypocalorisch dieet van 8 weken, te behouden over een periode van 52 weken. Deze resultaten kunnen niet worden veralgemeend en er is geen bewijs dat de potentiële voordelen voor het individu of voor de volksgezondheid opwegen tegen de frequent waargenomen ongewenste effecten. De risico-batenverhouding blijft dus onzeker. Overigens is de maandelijkse kostprijs aanzienlijk.

Referenties

1. Ma C, Avenell A, Bolland M, et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2017;359:j4849. DOI: 10.1136/bmj.j4849
2. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:2985-3023. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.11.004
3. Sculier J.P. Semaglutide, een GLP-1-analoog, zorgt in combinatie met dieetmaatregelen en lichaamsbeweging voor een aanzienlijke gewichtsvermindering na een jaar behandeling bij volwassenen met overgewicht of obesitas zonder diabetes mellitus. *Minerva* 2021;20(9):114-7.
4. Wilding JP, Batterham RL, Calanna S, et al. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med* 2021;384:989. DOI: 10.1056/NEJMoa2032183
5. Drucker DJ. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. *Mol Metab* 2022;57:101351. DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101351
6. Lundgren JR, Janus C, Jensen SB, et al. Healthy weight loss maintenance with exercise, liraglutide, or both combined. *N Engl J Med* 2021;384:1719-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2028198
7. Jøns C, Porta-Sánchez A, Lai PF, et al. Mechanism of and strategy to mitigate liraglutide-mediated positive chronotropy *Life Sci* 2021;282:119815. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119815
8. Doggrell SA. Adding liraglutide to diet and exercise to maintain weight loss - is it worth it?

- Expert Opin Pharmacother 2022;23:447-51. DOI: 10.1080/14656566.2021.2019707
9. Elagizi A, Kachur S, Carbone S, et al. A review of obesity, physical activity, and cardiovascular disease. *Curr Obes Rep* 2020;9:571-81. DOI: 10.1007/s13679-020-00403-z
 10. Wharton S, Lau DC, Vallis M, et al. L'obésité chez l'adulte : ligne directrice de pratique clinique. *CMAJ* 2020;192:E1757-E1775. DOI: 10.1503/cmaj.191707-f
 11. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes* 2013;37:1443-51. DOI: 10.1038/ijo.2013.120